

**FACULTE DE MEDECINE
NECKER ENFANTS MALADES
UNIVERSITE PARIS V**

ANNEE 1972

THESE

N°

142

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Jean-Michel BENICHO

né le 1er janvier 1945 à ORAN (Algérie)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

SYNDROME DE CUSHING ET GROSSESSE

Président : M. BRICAIRE, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
NECKER ENFANTS MALADES
UNIVERSITE PARIS V**

ANNEE 1972

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Jean-Michel BENICHOU

né le 1er janvier 1945 à ORAN (Algérie)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :



SYNDROME DE CUSHING ET GROSSESSE

Président : M. BRICAIRE, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur H. BRICHAIRE

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette séance.

Remerciages respectueux.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur G. GUIOT

Qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde
gratitude.

A mes Parents

Qu'ils trouvent ici le témoignage de toute mon
affection.

A toute ma Famille

A Monsieur le Docteur LACOURBE

Qui nous a fait l'honneur de nous accepter dans
son établissement.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux de Paris

- Monsieur le Professeur ALBEAU-FERNET
- Monsieur le Professeur CARA
- Monsieur le Docteur CORDIER
- Monsieur le Professeur DUBOIS
- Monsieur le Professeur FUNK BRENTANO
- Monsieur le Professeur HAMBURGER
- Mademoiselle le Docteur LAIGRE
- Monsieur le Professeur LEGER
- Monsieur le Professeur LENEGRE
- Monsieur le Professeur LISSAC
- Monsieur le Professeur MILLIEZ
- Madame le Professeur PUISEUX-DAO
- Monsieur le Docteur RACT
- Monsieur le Professeur ROUX

Qui nous ont accueilli dans leur service.

Qu'ils soient tous remerciés pour leur enseignement.

A tous ceux dont l'aide a été si précieuse au cours de nos études.

- Monsieur le Docteur J. ABOULKER
- Monsieur le Docteur M. ABOULKER-CHOLLET
- Monsieur le Docteur C. ABOULKER
- Monsieur le Docteur L. BENICHO
- Monsieur le Docteur H. BONSACK
- Madame le Docteur H. CHABAT
- Monsieur le Docteur J. SITBON
- Monsieur le Docteur B. TRIGANO

En témoignage de nos remerciements.

A notre Jury de Thèse.

Qui nous ont fait le très grand honneur
de juger notre travail.

I - INTRODUCTION

Il a été longtemps admis que la femme atteinte d'une hyperplasie surrénalienne suffisamment importante pour créer un syndrome clinique, anatomopathologique et biologique de maladie de Cushing ne devenait pratiquement jamais enceinte. Déjà cette stérilité s'expliquait par le fait que l'aménorrhée ou au moins des irrégularités du cycle marquent dans une proportion de 20 à 30 % la phase initiale de la maladie, à la période d'état l'aménorrhée se retrouve dans 60 à 75 % des cas. Cependant, ces dernières décennies, des observations ont été publiées, qui montrent la possibilité d'une grossesse, et même de son évolution normale, jusqu'au terme, avec naissance d'un enfant vivant. Certes, nous le verrons, les accidents obstétricaux et néonataux sont certainement plus fréquents chez ces malades que chez les femmes bien portantes. Il n'empêche que la fécondation est possible, que le développement foetal l'est également, que l'accouchement et le post-partum ne s'accompagnent pas obligatoirement de complications.

Si les faits de grossesse dans le syndrome de Cushing sont de date relativement récente, c'est bien parce que depuis une vingtaine d'années, les ressources de l'hormonologie substitutive, les moyens de déceler et de corriger les perturbations métaboliques propres à ce syndrome ont complètement transformé le pronostic de celui-ci. Plus récemment encore, la surrénalectomie des glandes hyperplasiées a apporté une arme thérapeutique nouvelle susceptible de supprimer l'hypercorticisme, de lui substituer une insuffisance surrénale de type Addison, mais qu'il est possible de compenser.

Ces divers éléments expliquent que les corrélations entre grossesse et Cushing se présentent sous divers aspects physiopathologiques et cliniques qu'il nous a paru intéressant d'étudier ici.

Dans certains cas, en effet, le syndrome de Cushing va se révéler en cours de grossesse;

dans d'autres cas, un Cushing antérieurement reconnu va, dans quelques observations il est vrai exceptionnelles, connaître une nette amélioration pendant la gestation;

dans d'autres cas enfin, la maladie de Cushing a été traitée par surrénalectomie bilatérale qui n'a pas empêché une grossesse de survenir. Mais la question est posée ici de tissu glandulaire sécrétant ectopique, survivant à la surrénalectomie, empêchant dans certains cas l'effet thérapeutique de se produire, dans d'autres, d'atténuer l'insuffisance surrénale. Théoriquement pourtant on pouvait s'attendre à une aggravation de l'hypercorticisme au cours de la grossesse, étant donné ce que l'on sait de la fonction surrénale chez la femme enceinte. Rappelons nous les circonstances dans lesquelles les recherches ont abouti à l'identification de la cortisone, dont la sécrétion accrue avait amélioré des affections justiciables de cette hormonothérapie encore à découvrir, telle la polyarthrite chronique évolutive, atténuée pendant la grossesse. La grossesse, en définitive, est possible aussi bien chez la femme atteinte d'un Cushing connu non traité, que chez celle dont le traitement médical correcteur, voire la surrénalectomie, a rétabli un équilibre hormonal proche de la normale. Nous abordons donc ici un problème au double intérêt, pratique et aussi dogmatique. Nous avons donc établi un plan de travail nous permettant d'en envisager les divers aspects :

- exposé de quelques faits cliniques illustrant les diverses possibilités dans lesquelles on retrouve, associées, une grossesse et un syndrome de Cushing;
- étude des aspects physiopathologiques de cette association;
- éléments du diagnostic;
- position thérapeutique, enfin.

Mais avant d'aborder le fond du problème, nous voudrions par un rapide Historique rappeler comment la succession des acquisitions a pu aboutir aux conceptions et aux thérapeutiques actuelles concernant et le syndrome de Cushing par lui-même, et ses rapports avec la grossesse.

L'hypercorticisme glycocorticoïde ou métabolique, l'obésité ostéoporotique avait été décrit en 1900 par ASKANAZY comme un syndrome survenant surtout chez la femme jeune, caractérisée par une obésité localisée de la face, du cou, du tronc, par une amyotrophie avec asthénie, ostéoporose, insuffisance génitale, vergetures pourpres, hypertrichose faciale, parfois hyperglycémie, et évolution mortelle en deux à dix ans.

Au début du XXe siècle également, APERT d'abord, GALLAIS ensuite, rapportaient de précises observations. Mais il faut attendre 1932 pour que le chirurgien Harvey CUSHING clarifie les faits et insiste sur la présence soit d'un adénome basophile hypophysaire, soit d'une tumeur cortico-surrénale bénigne ou maligne, soit d'une hyperplasie simple des glandes. En cas d'hyperplasie surrénale bilatérale, on parle de maladie de Cushing, en cas de tumeur cortico-surrénale, bénigne ou maligne, de syndrome de Cushing. La maladie fut également signalée chez l'homme, encore qu'avec une moindre fréquence.

Une fois isolé le syndrome clinique, vint donc l'étape anatomo-pathologique, étiologique, dominée d'ailleurs par des controverses relatives à l'origine soit hypophysaire, soit surrénalienne de la maladie. SICARD et REILLY, PARKES-WEBER, CUSHING, CROOK défendaient la responsabilité de l'adénome basophile hypophysaire. MARANON en 1939 affirma que tout Cushing est d'origine surrénalienne.

Avec les moyens d'investigations biochimiques accrus, on devait aborder l'étape biologique, avec qui devait s'efforcer de concilier les deux étiologies extrêmes, hypophysaire, surrénalienne. Entre 1933 et 1943, COLLIP, LI, EVANS et SIMPSON réussirent à rapprocher les deux concepts, en particulier à partir de la découverte de l'A.C.T.H., de son rôle de stimulation cortico-surrénalienne : on put ainsi admettre que selon les cas, la maladie de Cushing a une origine haute, ou basse, mais que dans les deux cas elle dépend d'un excès d'hormones gluco-corticoïdes, d'un hypercortisolisme. Mais on sut également que dans les conditions d'une fonction hypophyso-surrénalienne normale, toute inflation du cortisol freine la sécrétion, ou la libération, de la corticostimuline. Pour qu'un hypercortisolisme soit permanent, il faut donc ou bien qu'une tumeur existe, sécrétant du cortisol, ou l'A.C.T.H., ou bien que le mécanisme régulateur du feed-backi hypophyso-surrénalien soit aboli. La maladie de Cushing a donc été considérée comme la conséquence d'une hypercortisolémie non freinable,

mais dont l'étiologie peut être hypophysaire, adénome chromophobe, ou à cellules corticotropes, ou en l'absence de tumeur, par développement des cellules de CROOKE en réaction à l'élévation des gluco-corticoïdes ; ou hypothalamique, ou qui demande la sécrétion de l'A.C.T.H. par l'intermédiaire des facteurs de libération d'A.C.T.H. : corticotrophin releasing factors, C.R.F. Le résultat dans les deux cas est une hyperplasie corticosurrénale bilatérale secondaire à l'élévation de l'A.C.T.H. dans le sang. L'origine hypothalamique paraît plus fréquente, actuellement, que l'origine hypophysaire.

Mais c'est l'origine cortico-surrénalienne sous la forme d'un adénome primitif, unilatéral, qui reste plus fréquent que la tumeur maligne. Il faut enfin citer, de connaissance récente, les hypercorticismes paranéoplasiques.

Quant aux rapports entre Cushing et grossesse, ils ne sont vraiment connus que depuis deux décennies environ ; on admettait que la maladie perturbe les fonctions génitales, avec aménorrhée dans 60-75 % des cas, et donc stérilité. On comprend que la survenue d'une grossesse chez une femme atteinte de Cushing ait été chaque fois rapportée. Dans une étude consacrée à la grossesse dans les états de pathologie surrénalienne, HUNT et MAC CONAHEY en 1953 publiaient des cas de grossesse chez ces malades, avec quatre enfants normaux, cinq prématurés, deux mort-nés, un avortement. APPLEBY en 1957 dosait les stéroïdes dans l'urine des femmes enceintes, MARTIN et MILLES l'année suivante recherchaient les effets de la gestation sur le métabolisme stéroïdien surrénalien. GREENBLATT en 1959 tentait de préciser les possibilités de grossesse au cours du Cushing, MAC GREGOR l'année suivante en rapportait des cas, tandis que LACHNIT nous paraît être le premier à décrire une grossesse chez une femme ayant subi une surrénalectomie bilatérale pour Cushing (1960), observation également rapportée la même année par BROWNLEY, et aussi par BERGMAN. DECOURT en 1961 fait état lui aussi de l'évolution d'une grossesse chez une femme ayant subi une surrénalectomie bilatérale totale pour maladie de Cushing. BRICAIRE et collaborateurs aux Journées Endocrinologiques de l'Hôpital Bichat en 1961 exposaient les résultats cliniques de la surrénalectomie bilatérale totale, mais ces auteurs démontraient la persistance d'une élimination stéroïdienne de type surrénalienne après surrénalectomie bilatérale totale : nous verrons que cette notion rend compte des échecs de l'intervention. De plus en plus on recourt à cette intervention radicale, même pendant la grossesse comme dans le cas de LITOWSKY (1962) ; dans le même temps on cherche à mieux préciser le

comportement de la cortisolémie au cours de la grossesse, de l'accouchement, du post-partum (BRO-RASMUSSEN 1962). EISENSTEIN en 1963 apporte un nouveau cas de femme atteinte de Cushing et devenue enceinte, dans l'observation de ABRAMS la grossesse est survenue après surrénalectomie ; citons encore en 1964 les cas de KENNETH-KRENNES, chez des femmes non opérées, avec échecs obstétricaux : deux mort-nés, mais un prématuré vivant. CHARRIER lui en 1965 signale la naissance d'un enfant vivant, sur 36 cas COPE et RAKER la même année citent trois grossesses vivantes à terme. C'est dire que la stérilité n'est pas obligatoire puisqu'une femme sur trois est devenue enceinte. BENEDETTI toujours en 1965 fait état d'une grossesse normale après surrénalectomie bilatérale ; BRICAIRE et LUTON ne manquent pas d'envisager la question dans les Actualités endocrinologiques de 1966. Citons encore les observations de PARRA, de BOWMAN en 1966 ; la thèse de VALCKE soutenue à Paris en 1967 et consacrée à douze grossesses après surrénalectomie bilatérale pour Cushing ou chez des Addisoniennes. MOLINETTI et OLIVETTI pratiquent une surrénalectomie au cours de la grossesse chez une femme atteinte de Cushing. BRICAIRE précise les possibilités du traitement du syndrome de Cushing en 1969.

Cette même année 1969, dans le service de Monsieur le Professeur BRICAIRE, Madame HENRION-GEANT a étudié en détail le cas d'une femme de 28 ans qui, à partir du quatrième mois d'une seconde grossesse, présente des signes de la série Cushing. L'enfant né à terme devrait mourir à la 59e heure. Mais l'intérêt de cette observation réside dans les dosages biologiques réalisés permettant d'intéressantes discussions étiopathogéniques. L'auteur rappelait, pour établir d'abord le diagnostic différentiel, l'éventualité d'une obésité simple ou androïde associée à des signes d'hypercorticisme "d'entraînement". Pour ce qui est des rapports entre hyper-corticisme et grossesse, on sait que la cortisolémie augmente dans l'état gravidique pour atteindre des taux triples de la normale, et supérieurs également à ce qu'ils sont dans le syndrome de Cushing. Quant au comportement des taux de transcortine, il reste discuté.

Dans le diagnostic étiologique enfin, il faut envisager, pour les écarter, les éventualités suivantes :

- le Cushing paranéoplasique,
- le Cushing par tumeur cortico-surrénale maligne,
- le Cushing par hyperplasie bilatérale ou adénome de la cortico-surrénale.

Selon STRAUCH (1972) la surrénalectomie peut échouer lorsqu'il existe outre les surrénales excisées, un tissu glandulaire ectopique et fonctionnel. Citons enfin, également de 1972, le curieux travail de LEE qui mentionne une amélioration de l'hypercorticisme au cours d'une grossesse.....

oOo

II - LES FAITS CLINIQUES

Les inter-relations entre maladie de Cushing et grossesse s'expriment par des faits cliniques souvent fort différents les uns des autres. Nous pouvons en effet trouver :

- des cas de grossesse survenant chez des femmes atteintes de maladie de Cushing non traitée, ou traitée médicalement seulement ;
- des cas de grossesse survenant chez des femmes ayant subi une surrénalectomie bilatérale totale pour Cushing ; le problème est alors proche de celui des grossesses chez les Addisoniennes, et les succès prouvent la valeur de l'hormonothérapie substitutive telle qu'on peut aujourd'hui la pratiquer ;
- des cas d'échec de la surrénalectomie bilatérale "totale", qui s'expliquent par la possibilité de tissu glandulaire ectopique, aberrant, poursuivant une sécrétion hormonale suffisante pour perpétuer l'hypercorticisme ;
- un cas enfin dans lequel le syndrome de Cushing a paru amélioré par l'état gravidique ;
- il ne sera pas non plus inutile de citer les cas de Cushing révélés par un hématome rétro-placentaire.

Dans le présent chapitre, nous n'exposerons, classés, que les faits anatomocliniques, pour en réserver l'explication physiopathologique au chapitre suivant.

Malades atteintes de syndrome de Cushing et devenues enceintes.

Théoriquement, de tels cas doivent être exceptionnels, puisque la maladie de Cushing entraîne des troubles menstruels allant dans les trois quarts des cas jusqu'à l'aménorrhée, et donc la stérilité. Cependant, nous avons énuméré plus haut des exemples qui prouvent qu'une fécondation est possible, de même qu'une

évolution normale du fœtus, et qu'un accouchement à terme d'un enfant vivant. Toutefois dans une récente étude avec observation inédite, LEE et RAPOPORT montrent qu'un Cushing connu, n'a pas empêché la malade de devenir enceinte et même de présenter une amélioration clinique et biochimique à partir de la 21^e semaine, naissance à la 34^e semaine d'un enfant vivant actuellement âgé de quatre ans, mais reprise de l'hyper-corticisme atteignant son degré antérieur au 7^e mois post-partum. C'est ainsi que les 17-cétostéroïdes qui étaient avant la grossesse à 23 mg., 3 mg./24 heures sont tombés à 19 mg. à la 15^e semaine, à 13,7 mg. aux 21-28^e semaines, à 13 mg,2 aux 28-34^e semaines, mais à la 24^e semaine du post-partum ils étaient remontés à 27,2 mg./24 heures. Les 17-hydroxystéroïdes ont suivi une courbe analogue, 11,6 mg. 24 heures avant la grossesse, 12,4 mg. à la 15^e semaine de la grossesse, 8,6 mg. aux 21-28^e semaine, 7,8 mg. aux 28-34^e semaines, mais 13,9 mg. à la 24^e semaine du post-partum. L'effet bénéfique de l'état gravidique n'a donc été que contemporain de la grossesse et n'a pas survécu à l'accouchement. Quant à la cortisolémie, elle était avant la conception de 24,2 et 10,7 microgr./100 ml. ; de 57,1 et 49,4 à la 16^e semaine de la grossesse ; de 45,4 et 38,3 à la 21^e semaine ; de 39,3 et 29,3 à la 29^e semaine ; de 33,6 et 28,0 à la 33^e semaine (les deux chiffres indiquant les taux à 8 et 20 heures d'une même journée).

Dans ce cas de Lee et RAPOPORT, il faut signaler la bénignité des signes cliniques du Cushing.

Douze auteurs ont publié des cas de grossesses chez des femmes atteintes de Cushing avec un total de 23 naissances : huit vivantes, 6 mort-nés, pour les 14 prématurés ; 7 vivantes et 2 mort-nés pour les enfants nés à terme. Ainsi sur 23 grossesses chez des femmes atteintes de Cushing, 61 % se sont terminées prématurément, dont 35 % vivantes et 26 % mort-nés ; 39 % sont arrivées à terme, avec 30 % d'enfants vivants et 9 % de mort-nés.

Les enfants nés de mère atteinte de Cushing sont donc vivants dans 65 % des cas. Ainsi, d'après les cas, d'ailleurs peu nombreux, de grossesses chez des femmes atteintes de Cushing soumises à un traitement médical, substitutif, le pronostic foetal n'est pas mauvais, ce qui est à l'actif de la rééquilibration hormonale actuellement pratiquée.

Femmes enceintes chez qui le Cushing n'était pas connu.

Nous n'avons trouvé que deux cas publiés de femmes enceintes chez lesquelles l'état gravidique a été l'élément révélateur, et peut-être déterminant, du syndrome de CUSHING. Dans l'observation de KABORE, c'est la survenue d'un hémato-me rétro-placentaire constaté au sixième mois qui a déclenché des examens complémentaires permettant le diagnostic de Cushing : taux des 17-C.S. faible, taux des 17-OHCS supérieur à la normale absence de freination par la dexaméthasone : on se trouvait donc bien devant un hyper-corticisme cushingoïde, confirmé par de discrets signes cliniques, radiologiques, et par la constatation opératoire d'un adénome cortico-surrénalien bénin.

Malades dont la maladie de Cushing a été traitée par une surrénalectomie totale bilatérale suivie de grossesse.

Les exemples vont actuellement en se multipliant. Certes,, les méthodes thérapeutiques varient selon les auteurs, les écoles, les étiologies de la maladie de Cushing en cause, puisque la surrénalectomie peut être :

unilatérale,
bilatérale,
totale,
subtotale.

La surrénalectomie unilatérale, suivie ou non d'une rééquilibration hormonale, selon qu'il existe ou non une insuffisance surrénalienne, a été pratiquée par HUNT et MAC CONAHEY, par HERNEBERG, par WORNER et MATHEW, par MOLLER, par TIVENTUS, par GREENBLATT et par MAC GREGORT.

La surrénalectomie bilatérale a été réalisée par MOLINATTI et OLIVATTI, mais en deux temps successifs, la seconde surrénalectomie, indiquée par la récurrence de Cushing, a été faite au cours même de la grossesse.

Trois observations de Monsieur le Professeur BRICAIRE figurent dans la thèse de VALCKE ; nous les résumerons ici, car elles illustrent bien ces grossesses survenues chez des femmes surrénalectomisées totalement pour Cushing :

1 - Les premiers signes d'hypercorticisme apparaissent à l'âge de 31 ans, deux ans plus tard le tableau est complet ; obésité caractéristique, réalisée en peu de temps, visage lunaire, vergetures pourprées, troubles psychiques sous forme d'irritabilité, de tendance dépressive, asthénie croissante,

amyotrophie modérée des membres inférieurs, léger hirsutisme, aménorrhée complète depuis deux ans avec bouffées de chaleur. Le diagnostic biologique s'impose, stéroïdes urinaires élevés, augmentant par stimulation à l'ACTH, insensibles à la freination par dexaméthasone, grosses surrénales hypertrophiées surtout à gauche (rétro-pneumopéritoine). On pratique une surrénalectomie bilatérale en deux temps à un mois d'intervalle. Le traitement substitutif est progressivement établi, 50 mg. d'hydrocortisone et 100 gammas de 9-alpha FF par jour. L'amélioration clinique, importante, ne touche cependant pas l'hyperpondérose, le faciès, l'aménorrhée. Toutefois cinq mois après la surrénalectomie, une grossesse (la troisième, deux autres datant d'avant le Cushing) évolue normalement, à la suite de laquelle les signes d'hypercorticisme disparaissent les règles réapparaissant normalement un an après l'accouchement. On poursuit le traitement substitutif. Après son arrêt la cortisolémie dosée montre l'absence de sécrétion corticostéroïdienne persistante, puisqu'avant synacthène elle est à 2 gammas % et 30 minutes après synacthène, à 3 gammas %.

La conception, fait à noter, a eu lieu en pleine aménorrhée persistant malgré la surrénalectomie.

2 - Une femme a présenté à 25 ans, quatre ans après une première grossesse, tous les signes d'un hypercorticisme ; cependant en l'espace de dix années, trois grossesses évoluent normalement. Des examens biologiques, radiologiques, établissent la réalité du Cushing. On pratique une surrénalectomie bilatérale totale en deux temps, qui fait constater une hyperplasie adénomateuse non tumorale, des deux côtés. Non spontanément rétablis par l'intervention, les cycles menstruels réapparaissent, réguliers, grâce au benzoate d'oestradiol 5 mg. pendant cinq jours, et au Lutogyl, 10 mg. pendant dix jours, traitement poursuivi pendant six mois. L'équilibre biologique retrouvé est bien dû au traitement substitutif, comme le montrent les tests à l'ACTH.

Une nouvelle grossesse survient, bien supportée à part une asthénie à partir du quatrième mois. Au huitième mois l'enfant naît vivant, en parfait état. Pendant les trois années qui suivent, les difficultés d'équilibration surviennent, insuffisance surrénale en cas de diminution des doses, hypertension artérielle en cas de leur augmentation. Une nouvelle grossesse, la sixième, s'interrompt spontanément après une asthénie profonde ; une autre, la septième, évolue normalement, l'enfant né vivant meurt au bout de 20 minutes par procidence du cordon.

Pendant les six années qui suivent, l'état clinique est satisfaisant, puis brusquement s'aggrave de signes d'hypercorticisme récidivant. On constate une sécrétion surrénalienne résiduelle, mais néanmoins on poursuit un traitement substitutif de 40 mg. d'hydrocortisone par jour, afin d'éviter des phénomènes de décompensation brutale en cas de stress et pour tenter d'éviter la formation d'un adénome hypophysaire. On doit donc louvoyer sur le plan de la posologie entre l'hypercorticisme et l'insuffisance surrénale.

3 - Une femme de 25 ans présente un épisode dépressif suivi des premiers signes somatiques d'hypercorticisme, avec aménorrhée, élévation des taux d'éliminations des stéroïdes urinaires fortement stimulés par ACTH. L'aggravation rapide commande une surrénalectomie bilatérale en deux temps, à six semaines d'intervalle : la glande droite est nettement hyperplasiée.

Après deux ans d'amélioration nette, l'état d'hypercorticisme reprend, s'aggrave, faisant évoquer l'existence d'une sécrétion accessoire de stéroïdes ; l'arrêt du traitement est suivi de l'apparition d'une insuffisance surrénale subaiguë exigeant la prise quotidienne de 30 mg. d'hydrocortisone et 50 microgrammes de 9-alpha FF tous les deux jours. Dans ces conditions d'amélioration, survient une première grossesse au cours de laquelle le traitement est poursuivi. Une césarienne est nécessaire chez cette primipare présentant une dystocie dynamique ; l'enfant est en parfait état.

Il existe donc un certain nombre d'exemples prouvant que la grossesse est possible, d'évolution normale, chez des femmes surrénalectomisées pour Cushing, et presque toujours aménorrhéiques jusque là. Sur 26 cas publiés dans la littérature, nous trouvons 15 aménorrhées, 9 irrégularités menstruelles, une hyperménorrhée, un seul cas de cycles normaux.

PARRA indique aux stades avancés de la maladie de Cushing 60 à 75 % d'aménorrhée. On comprend qu'au stade d'hypercorticisme en activité, la stérilité soit habituelle, alors que la surrénalectomie bilatérale totale, compensée par l'hormonothérapie substitutive, ramène le plus souvent la fertilité.

Le retour des cycles menstruels normaux est le plus souvent rapide. Toutefois il existe des cas d'aménorrhée persistante, qui cependant n'a pas forcément empêché la conception. Le plus souvent les règles réapparaissent deux à quatre mois après l'intervention (BRICAIRE, HORWITH, VALCKE). Les délais d'apparition de la grossesse après surrénalectomie sont variables, quatre à cinq mois en moyenne, mais parfois six ans, comme chez la malade de BENEDETTI.

La surrénalectomie bilatérale ne paraît pas favoriser les vomissements chez les femmes enceintes atteintes de Cushing et recevant une hormonothérapie substitutive ; s'ils apparaissent, il semble utile d'élèver les doses de corticoïdes. La survenue d'avortement est bien imprévisible, puisque dans deux grossesses survenues chez une malade de DRUCKER ayant eu une surrénalectomie bilatérale pour Cushing, l'une évolua jusqu'au terme, l'autre fut précocement interrompue, les thérapeutiques ayant été identiques. Sur le plan biologique, il ne semble pas survenir de modification des taux de progestérone ni de prégnanetriol (KNOWLTON, DRUCKER, DECOURT, VENNING)

Des cas de toxémie gravidique ont été signalés chez des femmes enceintes surrénalectomisées pour CUSHING : MOSER décrit un épisode pré-toxémique au huitième mois, avec des taux abaissés des 17-hydroxycorticostéroïdes plasmatiques et urinaires, de l'excrétion d'aldostérone ; l'arrêt de la corticothérapie substitutive pour améliorer l'état toxémique a fait apparaître une insuffisance surrénale sans agir sur l'hypertension. En fait, il ne semble pas y avoir de relation entre la toxémie, l'insuffisance surrénale, son traitement substitutif.

En ce qui concerne la durée de la grossesse, indiquons que sur 25 femmes surrénalectomisées pour Cushing, 17 ont accouché à terme, 5 avant terme, 3 après terme.

Pour ce qui est du travail, de l'expulsion et de la délivrance il ne semble pas y avoir d'anomalies particulièrement fréquentes ; toutefois une dystocie dynamique est notée dans 14 % des cas. La mortinatalité ne semble pas favorisée, taille et poids du nouveau-né sont normaux, les malformations ne sont pas plus fréquentes que chez les témoins. Il peut se produire une insuffisance surrénalienne néo-natale très transitoire. Mais elle n'est notée qu'exceptionnellement. On peut conclure à un pronostic foetal satisfaisant. Quant à la lactation, elle est le plus souvent possible, si l'hormonothérapie substitutive a été correctement appliquée.

On s'est demandé si la grossesse aggravait ou améliorait l'état des femmes surrénalectomisées pour Cushing. Un épisode d'insuffisance surrénale peut apparaître au moment de l'accouchement (cas de DECOURT) mais est facilement corrigé par hydrocortisone, DOC, cortisol intraveineux, sérum salé. En pratique une thérapeutique suffisante permet d'éviter de tels accidents.

Il existe quelques faits expérimentaux (DAVIS) et cliniques (LEE et RAPOPORT) qui tendraient à prouver que la maladie de Cushing peut parfois s'améliorer sous l'effet d'une grossesse intercurrente, ce qui ne semble pas

avoir été signalé avec ce cas de LEE et RAPOPORT, publié en juillet 1972. La cortisolémie s'est améliorée chez leur malade à partir de la 21^e semaine, donc dans une direction opposée à celle qui est observée dans la grossesse normale et chez la plupart des femmes enceintes atteintes de Cushing. Dans la grossesse normale, les 17-OHCS plasmatiques et la cortisolémie s'élèvent progressivement à partir de la 14^e semaine, les taux antérieurement normaux sont dépassés à la 20^e semaine, et au cours du troisième trimestre ils atteignent le double ou le triple des chiffres observés en dehors de la grossesse. Les oestrogènes augmentent dans la grossesse normale, ce qui a été également observé dans le cas de LEE et RAPOPORT. Mais il ne semble pas que les valeurs de corticostérone soient sensiblement modifiées par l'état gravidique. La baisse des stéroïdes urinaires après la 21^e semaine est contraire à ce que l'on observe dans les grossesses normales, où l'excrétion urinaire des 17-CS vrais n'est guère modifiée, ou tout au plus légèrement augmentée, ce qui est dû non aux 17 mais aux 20 cétostéroïdes. Les 17-OHCS restent dans les taux non gravidiques ou s'élèvent au cours des deux derniers mois de la grossesse. On peut expliquer les anomalies biochimiques observées dans le cas de LEE et RAPOPORT par une baisse de la sécrétion d'ACTH.

Certains auteurs disent pouvoir diminuer, voire supprimer l'hydrocortisone substitutive. Pour rares que soient ces améliorations en cours de grossesse, elles demandent une explication : soit une sécrétion de corticostéroïdes par le placenta ou par les surrénales du fœtus in utero ; soit une sécrétion à partir d'un tissu surrénal persistant, ayant échappé à la surrénalectomie que l'on croyait totale, soit à partir de tissu surrénal ectopique. Pourtant rien ne vient prouver une sécrétion placentaire de corticostéroïdes encore qu'existe à ce niveau une stéroïdogénèse, exerçant une action cortisone-like et susceptible d'améliorer la femme surrénalectomisée à partir du 4^e mois. Mais cet effet est inconstant, et même très rare, et sûrement faible.

La possibilité de baisser la posologie est rare : nous ne l'avons trouvé que dans un des trois cas de BRICAIRE. Ce même auteur s'est intéressé à la persistance d'une excrétion corticostéroïdienne après surrénalectomie bilatérale totale pour maladie de Cushing. Il rapporte cinq cas qui après surrénalectomie bilatérale totale ont présenté une stéroïdurie persistante, non influencée par la stimulation à l'ACTH. La chromatographie a montré qu'il s'agissait de cortisone, d'hydrocortisone, d'androstérone, de dihydroépiandrostérone.

Ou bien l'excision a été incomplète, ou bien plutôt il peut exister du tissu cortico-surrénalien accessoire rendant inopérante la surrénalectomie. Une observation concernant un homme de 40 ans a été rapportée par CHAFFEE et MOSES : échec de la surrénalectomie totale bilatérale pour Cushing : par la suite on devait trouver un tissu glandulaire accessoire, fonctionnel dont l'excision fut suivie d'amélioration : tissu siégeant au pôle inférieur du rein et de volume égal à celui de la surrénale du même côté. Même observation de STRAUCH (1972).

On voit qu'à l'intérieur même du problème Cushing-grossesse bien des problèmes se posent, différents et qui ne peuvent trouver une solution univoque.

III - ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

Il est assez difficile, devant une situation somme toute complexe, de préciser un tableau physiopathologique et surtout de lui attribuer les faits cliniques observés.

Dans le syndrome de Cushing, on le sait, les sécrétions hormonales sont perturbées ; elles le sont également, encore que dans une marge physiologique, au cours de la grossesse ; elles le sont enfin évidemment chez les surrénalectomisées, comme elles le sont chez les femmes soumises à une corticothérapie, soit d'emblée, soit à titre substitutif après ablation des surrénales. Ce n'est donc que par la comparaison des taux hormonaux trouvés, respectivement, chez la femme normale, chez la femme enceinte, chez la femme atteinte de Cushing, chez la femme traitée pour cette affection, soit médicalement soit chirurgicalement, que l'on pourra obtenir des données permettant une interprétation physiopathologique valable.

L'élimination des métabolites de la progestérone et des oestrogènes au cours de la grossesse chez des femmes surrénalectomisées pour Cushing et recevant une hormonothérapie substitutive a été étudiée par quelques auteurs ; tout d'abord chez des insuffisantes surrénaliennes Addisoniennes indiquons que KNOWLTON, DRUCKER, trouvent des taux de sécrétion de progestérone pratiquement normaux, c'est-à-dire égaux à ceux observés dans le dernier trimestre de la grossesse. DECOURT chez une femme enceinte, surrénalectomisée deux ans plus tôt pour Cushing, trouve lui aussi des chiffres d'excrétion de folliculine et de prégnandiol non modifiés ; VENNING fait des constatations analogues, en trouvant des taux normaux de prégnanetriol, HERMANN est du même avis, et ajoute des dosages dans le post-partum, avec disparition du prégnanetriol. Il semble qu'on

puisse conclure qu'une insuffisance surrénale de la femme enceinte ne retentit pas sur le taux de production placentaire de progestérone, de 17-hydroxyprogestérone, d'oestrogènes. VALCKE, par contre, trouve des taux d'oestrogènes et de prégnandiol sensiblement plus bas que dans les grossesses normales. Pour GUEGUEN, la corticothérapie entraîne au début de la grossesse une diminution des oestrogènes et du prégnandiol, fait constaté également par JAYLE ; lorsqu'on cesse la corticothérapie chez la femme enceinte, les oestrogènes urinaires sont à nouveau excrétés dans des proportions normales, ce que l'on a expliqué par une action au niveau des surrénales foetales qui cessent de libérer des C-19 stéroïdes sous l'effet de la corticothérapie reçue par la mère.

Mais dans le cas qui nous occupe, l'hormonothérapie est administrée à titre substitutif, pour compenser une insuffisance, et non pour inonder l'organisme maternel d'un surcroît de corticoïdes ; l'intervention de la sécrétion surrénale foetale ne paraît pas en cause. Le fait demeure que chez les femmes enceintes surrénalectomisées compensées, les taux hormonaux ne semblent pas influencés.

Qu'en est-il du Cushing sur la grossesse ? On sait que l'hypercorticisme s'accompagne par définition d'une augmentation importante de la production des glucocorticoïdes et d'une élévation plus modeste et inconstante des androgènes surrénaliens : les 17-CS dont le taux normal est chez la femme de 6 à 8 mg./24 heures augmentent de façon très variable d'ailleurs, ce qui explique les troubles de la vie génitale observés, modifications du cycle, spanioménorrhée, aménorrhée précoce, muette, sans bouffées vasomotrices. L'hyper-production des stéroïdes surrénaux paraît responsable des perturbations de la fécondité au cours du syndrome de Cushing, 4 à 8 % seulement des femmes susceptibles de concevoir et atteintes de Cushing deviennent enceintes. Anatomiquement, on a constaté au niveau de l'ovaire une réduction de toutes les phases de l'activité folliculaire, une diminution du nombre des follicules primordiaux, comme s'il y avait vieillissement précoce de l'ovaire. Les altérations à ce niveau sont également dues à l'hyper-production des hormones cortico-surrénales ; à la baisse de l'activité oestrogénique s'associe en outre une insuffisance des hormones gonadotrophiques hypophysaires.

Pourtant la stérilité, qui est de règle dans le Cushing, n'est pas absolument fatale ; et si les grossesses sont rares, et non toujours menées à leur terme,

il existe, nous l'avons vu, bien des exemples d'accouchements à terme d'enfants vivants et normaux.

Un autre aspect intéressant de la physiopathologie de l'association qui nous occupe ici concerne le retentissement de la grossesse sur le syndrome de Cushing pré-existant. On sait que chez la femme enceinte normale, il est possible d'observer des manifestations pseudo-cushingoïdes, obésité, certain degré d'hirsutisme, glycosurie rénale, hypertension artérielle. Cet état clinique pseudo-cushingoïde gravidique s'accompagne de modifications biologiques : augmentation importante des 17-OHCS et des 17-CS plasmatiques et urinaires (CARL et GEMZELL, JAYLE, COPE, VENNING). Sur 124 femmes enceintes normales, le dosage des 17-OHCS plasmatiques a donné :

au huitième mois, 22,1 microgrammes/100 ml.

à terme 30 microgrammes/100 ml.

après l'accouchement 27 microgr./100 ml.

six jours après l'accouchement 1,99 microgr./100 ml.

La grossesse normale entraîne donc des modifications cliniques et biologiques au niveau de l'équilibre hormonal hypophyso-surrénalien ; il est admis que chez la femme enceinte les surrénales s'hypertrophient, par prolifération des cellules corticales. Cette altération doit être considérée comme purement fonctionnelle puisque l'hypertrophie et l'hypersécrétion sont réversibles et disparaissent après l'accouchement.

Il restait alors à préciser le retentissement de la grossesse sur la maladie de Cushing, puisqu'on admet que l'état gravidique réalise un état pseudo-cushingoïde. Il est indiscutable que la maladie de Cushing par adénome cortico-surrénalien se ressent de l'état gravidique, qui retentit sur elle. Parfois, la grossesse joue un rôle de révélation, de déclenchement, d'aggravation de l'hypercorticisme qui par contre dans quelques rares cas, se trouve amélioré par elle. Chez les malades de KENNETH-KRENNES, le syndrome de Cushing par adénome cortico-surrénalien s'est trouvé exacerbé à chaque grossesse. PARRA parle de reviviscence de la maladie à chaque gestation, et sa régression après chaque avortement.

Quant à élaborer une théorie pathogénique satisfaisante et surtout applicable à tous les cas à partir des faits observés, on se heurte à des difficultés et on ne peut guère s'exprimer que par des hypothèses. Certes, la grossesse provoque une hypertrophie des surrénales, laquelle provient de l'hyper-

sécrétion des hormones glucostéroïdes et sexo-corticoïdes. Cette hypertrophie, cette hyper-production des stéroïdes, ne se limiteraient pas au tissu normal de la cortico-surrénale, mais intéresseraient également le tissu tumoral de la glande : ce qui permettrait d'expliquer l'extériorisation de l'hypercorticisme d'origine tumorale bénigne. Mais l'action de la grossesse sur le développement et l'activité de l'adénome surrénalien conserve des obscurités. Le mécanisme de cette action est-il d'origine hypophysaire ? On serait tenté de répondre par l'affirmative pour ce qui est des surrénales normales, mais par la négative pour l'adénome surrénalien, qui s'avère hypophyso-indépendant. L'origine placentaire des hormones corticostimulantes est également à discuter, comme l'est une éventuelle participation des surrénales foetales.

Toujours est-il que la suppression de ce foyer d'hypersécrétion corticosurrénale, par l'ablation de l'adénome, permet une nouvelle grossesse de se produire et d'évoluer jusqu'à son terme, comme c'est non rarement le cas chez une femme surrénalectomisée pour Cushing et rééquilibrée par une hormonothérapie substitutive permettant elle aussi une grossesse et un accouchement normaux. C'est là un très grand succès des traitements hormonaux dont il y a encore quelques décennies, on n'aurait pu concevoir ni la réalité, ni les heureux résultats.

IV - DIAGNOSTIC

Lorsque la grossesse, qui réalise, nous l'avons vu, une sorte de pseudo-hypercorticisme, se produit chez une femme atteinte de Cushing non antérieurement connu, ou qu'elle le déclenche ou l'aggrave, il peut y avoir une certaine hésitation dans le diagnostic, la prise pondérale, un certain degré de pilosité, un syndrome biologique particulier, risquant d'être rattachés à l'état gravidique, et non à une maladie de Cushing : cela d'autant plus que classiquement, on a longtemps admis que la fertilité n'était pas possible chez de telles malades, si habituellement aménorrhéiques.

En dehors des signes cliniques, il faut évidemment recourir à une exploration biologique, pour établir l'absence de diabète, ou sa présence ; pour constater les taux élevés des hormones corticostéroïdes, pour doser les stéroïdes urinaires après épreuve dynamique : l'épreuve de stimulation par ACTH, avec son absence de réponse, ou sa réponse très minime, le caractère infreunable par la dexaméthazone, seront en faveur d'une origine tumorale du Cushing. L'exploration radiologique sans préparation, l'artériographie rénale, le rétropneumopéritoine avec tomographie frontale de l'aire surrénal-rénale, vont permettre de mettre en évidence une hypertrophie simple mais surtout une tumeur de la glande.

Un test rapide consiste à mesurer dans le syndrome de Cushing la cortisolémie, par méthode fluorimétrique. Le taux de cortisol plasmatique à 8 heures du matin est inférieur à 10 microgrammes/100 ml. après une dose unique de 1 mg. de dexaméthazone per os à 23 heures la veille ; le diagnostic de Cushing peut être rejeté. Par contre, en cas de maladie de Cushing, cette suppression du cortisol le matin après une prise de dexaméthasone la veille au soir n'existe pas, ce qui apparaît par la comparaison avec le taux de base et le taux après épreuve. SEIDENSTICKER cite chez deux femmes atteintes de Cushing :

une cortisolémie de base de 46 microgr./100 ml. dans un cas, de 223 microgr./100 ml. dans un autre-

une cortisolémie, après suppression par dexaméthasone, à 35 et à 179 microgr./100 ml. respectivement, alors que dans un cas d'hirsutisme avec obésité, le taux de base a été de 28 microgr./100 ml., et de 16,7 après épreuve. Il n'existe donc pas en cas de Cushing les variations de sécrétion de cortisol au cours du nycthémère, telles qu'elles se produisent chez les sujets normaux. Il en est de même de la suppression de la sécrétion d'17-OHCS urinaires par la dexaméthasone selon la méthode de LIDDLE. Mais celle-ci est longue, et exige de recueillir des échantillons d'urines.

On admet donc actuellement que des valeurs inférieures à 11 microgr./100 ml. après suppression nocturne représentent une réponse normale, que des valeurs supérieures à 20 microgr. sont anormales. Dans les taux intermédiaires, l'interprétation est délicate. Le syndrome de Cushing sera exclu en cas de valeurs matinales de 17-OHCS inférieures à 5 microgr./100 ml. SEIDENSTICKER chez trois femmes atteintes de Cushing, constate l'absence de suppression nette de la cortisolémie après épreuve à la dexaméthasone. Mais il existe également de rares cas de Cushing avec des réponses normales. Le test a cependant une valeur réelle, alors même que le taux de base de la cortisolémie est normal : nous avons trouvé des exemples de cette sorte dans lesquelles l'épreuve à la dexaméthasone n'a pas abaissé cette cortisolémie normale.

En cas d'hypercorticisme primaire, par atteinte tumorale de la surrénale, il est nécessaire de pouvoir apprécier la valeur de la glande controlatérale, puisque le seul recours est l'exérèse. En cas d'hypercorticisme secondaire, d'origine haute, réalisant la maladie de Cushing, il faut savoir écarter les formes mineures, larvées, cushingoïdes, qui ne sont que des hypercorticismes réactionnels. La symptomatologie est alors estompée, sans hypertension, sans troubles de la glyco-régulation, sans ostéoporose, mais avec obésité. Biologiquement, ces formes larvées donnent un freinage très franc de l'hyper-cortisolisme sous l'action de doses modérées de corticoïdes. Il en va donc tout autrement dans la maladie de Cushing proprement dite : théoriquement, l'action neutralisante doit se porter au point même du dérèglement, c'est-à-dire le système hypothalamo-hypophysaire, si l'on se réfère aux données théoriques. Mais en pratique, c'est sur le relais effecteur, c'est-à-dire les capsules surrénales elles-mêmes, que sera axé le geste thérapeutique, comme nous allons le voir dans les pages qui terminent notre travail.

V - TRAITEMENT

Nous pensons utile de rappeler d'abord la position actuelle du traitement du syndrome de Cushing, pour ensuite en préciser les modalités dans le cas particulier de la femme enceinte.

Dans de récentes "confrontations cliniques et thérapeutiques" du C.H.U. Necker-Enfants Malades, BRICAIRE, ALBEAUX, FERNET, LUMBROSO, NETTER et SEBAOUN faisaient le point de la question. Pour H. BRICAIRE, les différentes armes dont nous disposons peuvent se grouper sous deux grandes rubriques physiopathologiques :

- les agents à visée centrale,
- les agents neutralisants de l'hypersécrétion corticosurrénale.

Agents à visée centrale :

Il s'agit de médicaments susceptibles de freiner directement l'activité cortico-stimulante de l'anté-hypophysaire, et qui devraient être l'arme idéale. Mais en tant que freinateurs, nous ne disposons que de la cortisone, la prednisone, la dexaméthasone, qui ont malheureusement en outre des propriétés métaboliques susceptibles de créer, lors de traitement au long cours, une deuxième maladie, thérapeutique celle-ci, et peut-être plus grave que la maladie spontanée ; la radiothérapie de la région hypophysaire par voie externe aux succès inconsistants et diversement appréciés, contre-indiquée en cas de troubles psychiques ; elle serait surtout précieuse comme complément de la surrénalectomie, pour s'opposer au dérèglement central résiduel ; l'action directe sur l'hypophyse par Yttrium ou Or radio-actifs.

Agents neutralisants de l'hypersécrétion corticosurrénale :

ils visent à détruire les effecteurs corticosurrénaliens et donc la source de production hormonale. C'est le traitement majeur actuel de la maladie de Cushing, ce qui ne veut pas dire que d'autres méthodes ne seront pas acquises dans l'avenir, plus satisfaisantes que ce que H. BRICAIRE appelle un pis-aller provisoire. Si la radiothérapie des surrénales est inefficace, la surrénalectomie chimique par les anticortisoliques de synthèse, OP'DDD et amino-gluthétimide, mais qui exige une grande prudence et un contrôle permanent. Cette méthode permet de réduire totalement l'excès sécrétoire responsable du syndrome de Cushing. Les indications en sont les cancers inopérables ou récidivés de la surrénale, les maladies de Cushing chez des sujets en très mauvais état, ou tarés, et ne pouvant supporter l'intervention. Une préparation à l'intervention par les anticortisoliques paraît un intéressant moyen d'augmenter l'opérabilité du sujet.

La surrénalectomie chirurgicale occupe, nous l'avons vu, une place prépondérante dans le traitement de la maladie de Cushing. La surrénalectomie unilatérale totalement illogique est rarement utilisée ; encore doit-elle être complétée de radiothérapie hypophysaire.

La surrénalectomie bilatérale doit être considérée comme le traitement actuel de choix, puisque nous disposons des moyens hormonaux de rééquilibrer la malade. Mais il reste encore à décider s'il faut procéder à une surrénalectomie subtotale, ou totale. La surrénalectomie subtotale peut être obtenue selon deux modalités : totale d'un côté, deux tiers de l'autre, ou encore partielle, aux deux tiers, des deux côtés.

Les partisans de la surrénalectomie subtotale pensent que le choc est moins grave, les suites sont plus simples, et surtout la méthode laisse une possibilité de survie sans qu'il soit besoin d'effectuer une hormonothérapie substitutive permanente. Mais la méthode a, selon les partisans de la surrénalectomie totale, des imperfections, on ne peut préciser exactement l'état fonctionnel du moignon restant, dont la survie n'existerait que dans 25 % des cas seulement ; dans 25 % également, le moignon dégénère, et la rééquilibration hormonale devient nécessaire ; enfin dans 50 % des cas, la persistance du processus central va faire réapparaître un nouveau syndrome d'hypercorticisme souvent aussi grave que le précédent. C'est pourquoi de plus en plus, les auteurs se rallient à la surrénalectomie totale. Mais elle offre deux variantes entre lesquelles à nouveau

il s'agit de choisir. On peut en effet la réaliser en un ou deux temps. Cette dernière modalité semble la plus couramment utilisée, les deux temps étant séparés par un ou deux mois d'intervalle. La voie d'abord lombaire est celle qui comporte le moins de risques. Elle sera particulièrement indiquée chez les grands obèses, les sujets dont l'état général est alarmant. Selon BRICAIRE, l'opération en un temps, par double voie lobaire, ou par voie antérieure trans-péritonéale, est chaque fois qu'elle est possible, la plus satisfaisante puisqu'elle permet en particulier de vérifier dans un même temps l'état anatomique des deux capsules surrénales, parfois de reconnaître une tumeur qui aurait pu échapper aux investigations antérieures.

Malgré bien des succès, il ne faut pas oublier que la surrénalectomie est illogique sous l'angle physiopathologique. Le malade atteint de Cushing, d'hypercorticisme, devient définitivement un insuffisant surrénalien, toujours menacé d'accidents et obligatoirement soumis à une thérapeutique substitutive dont le dosage et l'adaptation risquent d'être à tout moment remis en question. Mais surtout, en retirant les corticosurrénales hypersécrétantes, on ne s'attaque pas au processus de dérèglement central responsable qui pourra provoquer une pigmentation post-opératoire, une tumeur hypophysaire, une récurrence avec reprise de l'hypercorticisme, par reviviscence d'un tissu résiduel, d'un foyer surrénalien ectopique, comme nous en avons vu plus haut la possibilité. A la surrénalectomie il faudra adjoindre une irradiation des centres hypothalamo-hypophysaires.

On pourrait donc schématiser l'attitude thérapeutique dans la maladie de Cushing en disant que :

dans ses formes modérées, on tentera une radiothérapie externe

dans ses formes habituelles, on aura recours à la surrénalectomie bilatérale complétée par une irradiation hypothalamo-hypophysaire, ou à l'implantation de corps radio-actifs dans l'hypophyse ;

dans ses formes gravissimes, on s'adressera à l'implantation de corps radio-actifs, à l'administration d'anticortisoliques de synthèse susceptible de faire reculer l'intervention chirurgicale.

Voyons maintenant comment traiter une femme surrénalectomisée pour Cushing et devenue enceinte. On peut l'assimiler à une insuffisance surrénalienne de type Cushing, préalablement traitée par hormonothérapie substitutive. Nous notons que dans la moitié des cas environ, la posologie n'a pas besoin

d'être modifiée du fait de la grossesse. Dans un tiers des cas, elle nécessite une augmentation du fait de la survenue de signes d'hypo-surrénalisme, asthénie, vomissement ; il est rare que les doses doivent être diminuées devant l'apparition de quelques symptômes d'hypercorticisme. Il faut d'ailleurs distinguer entre l'utilisation des glycocorticoïdes, cortisone, hydrocortisone, prednisone, et l'utilisation des minéralocorticoïdes, 9 alpha FF ou désoxycorticostérone avec ou sans chlorure de sodium.

Les glycocorticoïdes peuvent être poursuivis pendant la grossesse aux doses qui équilibraient la malade avant elle ; on n'en augmentera la posologie que si des vomissements apparaissent, généralement sensibles à la cortisone. Il n'y a pas lieu non plus de diminuer les doses, car si parfois l'insuffisance surrénale s'améliore à partir du quatrième mois, ce fait n'est pas constant et ne saurait entraîner une règle thérapeutique rigide. Il faut surveiller chaque malade, et agir en conséquence. En admettant que l'état gravidique favorise la corticoïdogénèse, celle-ci ne s'accroît pas dans des proportions suffisantes pour compenser l'apport thérapeutique.

Alors même qu'on observerait une sécrétion hormonale au niveau de tissu surrénalien ectopique, celle-ci est souvent minime et toujours irrégulière, et on ne peut compter avec elle que si elle empêche de se produire l'amélioration après surrénalectomie.

L'emploi de minéralocorticoïdes est, on le sait, parfois suivi de l'apparition d'oedème et d'une élévation de la tension artérielle : symptômes transitoires, réversibles, cédant à la diminution ou à l'arrêt du traitement. On peut en gros suivre les principes de OSLER, pour qui les doses chez les surrénalectomisées enceintes seront supérieures à 25-40 mg. de cortisone par jour, l'adjonction de minéralocorticoïdes étant rarement à envisager. Les doses cortisoniques seront augmentées en cas de "stress".

Au cours de l'accouchement spontané, par les voies naturelles, l'administration de cortisone est l'élément majeur, par voie buccale, en prises fractionnées puisque la durée d'action ne dépasse pas huit heures ; par voie intramusculaire, l'absorption est lente, puisque le pic maximal n'est atteint qu'en 6-8-10 heures ; la durée d'activité est par contre prolongée.

Mais on risque de voir apparaître des signes d'hypocorticisme trois ou quatre heures après le début du travail et l'injection de 100-200 mg. de cortisone. La

voie intraveineuse n'est indiquée que lorsqu'une action rapide et transitoire est nécessaire.

Dans la plupart des cas, on donne le jour du travail 200 mg. de cortisone en deux fois ; si possible une même dose la veille si le travail a pu être prévu. Lorsque le travail est déclenché tout de suite après l'injection, on donnera un supplément de cortisone per os ; si le travail se prolonge, de nouvelles doses sont à prévoir, per os ou en intraveineuse.

BARBER conseille d'installer une perfusion de 150 mg. d'hydrocortisone, après une injection intramusculaire de 200 mg. de cortisone au début du travail. Un traitement analogue est poursuivi dans les deux premiers jours du post-partum, puis on revient au traitement d'entretien en trois à sept jours.

BARBER redoutant chez les femmes surrénalectomisées antérieurement des accidents infectieux du fait de la corticothérapie substitutive intensive au long cours, insiste sur la surveillance particulière à cet égard et sur l'éventualité d'une antibiothérapie systématique.

En cas de césarienne, des mesures analogues à celles prises lors d'un accouchement spontané sont à appliquer : dans les deux cas en effet, la malade se trouve soumise à un "Stress".

Ici encore, 200 mg. les trois jours précédant la césarienne et le jour de l'intervention selon BARBER, 250 mg. de cortisone par jour en injections intramusculaires, 48 heures avant la césarienne selon SCHNEIDER. L'hormonothérapie intensive est à poursuivre pendant les deux jours post-opératoires, puis progressivement diminuée et ramenée au taux d'entretien précédemment utilisé.

Selon H. BRICAIRE, on peut codifier l'attitude comme suit :
le soir précédant l'intervention, 100 mg. de cortisone par voie intramusculaire ; puis 200 mg. par jour en deux fois, toujours par voie intramusculaire, le jour de la césarienne et les trois ou quatre jours qui la suivent ;
le matin de l'intervention, on donne 5 mg. de DOCA avec éventuellement une perfusion d'hydrocortisone pendant l'intervention ou dans ses suites ;
la thérapeutique d'entretien est ensuite rétablie progressivement.

Si les posologies sont à peu près les mêmes d'un auteur à l'autre, il n'en reste pas moins que le traitement d'une femme atteinte de Cushing doit pendant la grossesse tenir compte des données propres à chaque cas particulier. Dans la plupart des cas, la posologie ne varie pas, mais elle doit être renforcée en cas de complications, et au moment de l'accouchement, ou de la césarienne.

VI - CONCLUSIONS

I - Dans la symptomatologie du Cushing chez la femme, figurent au premier plan des perturbations de la fonction génitale, troubles des règles, aménorrhée, stérilité.

Cependant, des cas publiés ces deux dernières décennies ont montré que cette stérilité n'était pas absolue, que la conception pouvait avoir lieu même en présence d'aménorrhée, la grossesse évoluant souvent jusqu'à son terme, avec naissance d'un enfant vivant et normal. Ces résultats ont été évidemment renforcés par les nouvelles et récentes orientations de la maladie de Cushing.

II - Les relations réciproques entre Cushing et grossesses ne sont cependant pas univoques, et l'observation clinique, renforcée des dosages et épreuves biologiques, a pu montrer que si le Cushing n'entraînait pas ipso-facto une stérilité, ou dans le cas de grossesse, des troubles graves de celle-ci, on pouvait assister soit à une évolution inchangée de l'hypercorticisme, soit à une aggravation de celui-ci, exigeant un renforcement du traitement, soit même à son amélioration, assez inattendue puisqu'une grossesse normale crée un certain degré d'hypercorticisme physiologique.

III - Les dosages des stéroïdes urinaires et de la cortisolémie, les réponses aux épreuves dynamiques ont permis de mieux comprendre le comportement de la fonction hypophyso-surrénalienne et chez la femme enceinte normale, et chez la femme atteinte de Cushing, et, enfin, chez la femme atteinte de Cushing et enceinte. Ces acquisitions ont été le point de départ d'un remaniement du traitement de la maladie de Cushing en général, au cours de la grossesse en particulier.

IV - Actuellement, on dispose d'agents à visée centrale, neutralisant le dérèglement primaire des centres de commande : agents médicamenteux, dérivés cortisoniques, cortisone, prednisone, dexaméthazone, mais qui exercent également des effets métaboliques entraînant une véritable maladie thérapeutique ; radiothérapie hypophysaire externe, action directe sur l'hypophyse, par isotopes radioactifs ; on dispose surtout d'agents neutralisants l'hypersécrétion cortico-surrénale, médicaments s'opposant à la synthèse du cortisol, OP'DDD et aminogluthétimide, et mieux encore de la surrénalectomie chirurgicale, bilatérale, totale plutôt que subtotale, en deux temps séparés par un intervalle de un ou deux mois, ou en un temps. Mais la femme surrénalectomisée pour Cushing est une insuffisante surrénale soumise à une thérapeutique substitutive indéfinie. Le problème est donc son traitement particulier au long de la grossesse. A condition d'exercer une surveillance étroite permettant un traitement substitutif à la demande, on réussit non rarement à une évolution normale et à la naissance d'un enfant vivant et normal.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur H. BRICAIRE

Professeur H. JEROME

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

ABRAMS J. -

Successful pregnancy after treatment of Cushing's syndrom.
Journ. Med. Soc. New Jersey 1963 60 p. 474-482.

BENEDETTI A. -

Bisurrenalectomia totale per morbo di Cushing acquisita di gravidanza normale
Minerv. Med. 1965 56 p. 459-466.

BERGMAN P. EKMAN H. HAKASSON B. SJOGREN B. -

Adrenalectomy during pregnancy with the appearance of pre-eclampsia at term, in a case of Cushing's syndrome.
Acta Endocrinol. 1960 35 p. 293-298.

BRICAIRE H. TOURNEUR R. LAUDAT PH. VIGNERON Ph. -

Persistance d'une élimination stéroïdienne du type surrénalien après surrenalectomie bilatérale totale pour maladie de Cushing.
Revue Fr. Endocrinol. Clin. 1961 2 p. 469-473.

BRICAIRE H. LEPRAT J. PASQUIER D. -

Les résultats cliniques de la surrenalectomie bilatérale dans la maladie de Cushing.
Journées Endocrinol. Nutrition Hô. Bichat 1961 1 vol. vol. Expans. éd.

BOWMAN W.D. -

Cushing's syndrome complicated by pregnancy
Rocky Mountain Med. Journ. 1966 63 p. 33-40.

BRICAIRE H. LUTON J.P. -

Actualités endocrinologiques.
n° 1966.

BRICAIRE H. ALBEAUX FERNET M. LUMBROSO P. NETTER A., SEBAOUR J. -

Position actuelle du traitement du syndrome de Cushing.
Presse Méd. 1er nov. 1969. 77 p. 1.665-1.668.

BRO RASMUSSEN F. BUUS O. LUNDWALL F. -

Variations in plasma cortisol during pregnancy, delivery and the puerperium.
Acta Endocrin. 1962 40 p. 571-578.

BROWNLEY H.C. WARREN J.E., PARISON W. -

Successful pregnancy after bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome.
Am. Journ. Obst. Gyn. 1960 80 p. 628-633.

CHAFFEE W.R. MOSES A.M. LLOYD CH. W. ROGERS L.S. -

Cushing's syndrome with accessory adrenocortical tissue.
Journ. Am. Med. Assoc. 23 mai 1963 186 p. 799-801.

CHARRIER J. -

Syndrome de Cushing, grossesse, enfant vivant.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. nov. déc. 1965 17 p. 460-462.

DECOURT J. ROBEL P. MICHARD J.P. -

Evolution d'une grossesse chez une femme ayant subi une surrénalectomie bilatérale totale pour maladie de Cushing.
Ann. Endocrinol. 1961 22 p. 218-222.

EISENSTEIN A.B. KARSH R. GALL I. -

Occurrence of pregnancy in Cushing's syndrome.
Journ. Clin. Endocrinol. 1963 23 p. 971-974.

GREENBLATT R.B. SCARPA-SMITH C. METTS J.C. -

Endocrinopathies and infertility. Cushing's syndrome and pregnancy.
Fertility Sterility 1959 10 p. 323-339.

HENRION GEANT Mme. E. -

Syndrome de Cushing et grossesse. A propos d'une observation exceptionnelle.
Thèse de Paris 1969.

HUNT A.B. MAC CONAHEY W.M. -

Pregnancy associated with diseases of the adrenal glands.
Am. Journ. Obst. Gyn. 1953 66 p. 970-987.

KREINES K. PERIN E. SALZER R. -

Pregnancy in Cushing's syndrome.
Journ. Clin. Endocrinol. Janv. 1964 24 p. 75-79.

LACHNIT V. -

Schwangerschaft bei beidseitig-adrenalektomierten Cushing Syndrome.
Endocrinologie 1960 39 p. 316-320.

LEE R. RAPOPORT A. -

Cushing's syndrome with amelioration during pregnancy.
Journ. Am. Med. Assoc. 24 juill. 1972 221 p. 392-396.

LITOWSKY D. FORD R.V. -

Adrenalectomy during pregnancy.
Am. Journ. Obst. Gyn. 1962 83 p. 756-758.

MAC GREGOR W.G. SPENCER A.G. SWYER G.I.M. -

Journ. Obst. Gyn. Brit. Emp. juin 1960, 67 p. 465-467.

MARTIN J.D. MILLS I.H. -

The effects of pregnancy on adrenal steroid metabolism.
Clin. Sc. 1958 17 p. 137-146.

MOLINETTI G.M. OLIVETTI M. -

Surrenectomia durante la gravidanza in un caso di sindrome di Cushing.
Minerva Med. 1969 55 p. 147-150.

PARRA A. CRUZ-KROHN J. -

Intercurrent Cushing's syndrome and pregnancy.
Am. Journ. Med. juin 1966 40 p. 961-966.

SEIDENSTICKER J.F. FOLK R.L. WIELAND R.G. HAMWI G.J. -

Screening test for Cushing's syndrome with plasma 11-hydrocorticosteroids.
Journ. Am. Med. Assoc. 9 oct. 1967 202 p. 87-90.

SITTERI P.K. MAC DONALD P.C. -

Placental estrogen biosynthesis during human pregnancy.
Journ. Clin. Endocrin. 1966 26 p. 751-761.

STRAUCH G.O. VINNICK L. -

Persistent Cushing's syndrome apparently cured by ectopic adrenalectomy.
Journ. Am. Med. Assoc. 10 juill. 1972 221 p. 183-184.

VALCKE J.C. -

Douze nouveaux cas de grossesses observées chez les Addisoniennes ou après surrénalectomie bilatérale pour maladie de Cushing.
Thèse de Paris. 1967.

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages :</u>
I - Introduction	1
II - Les faits cliniques	7
III - Les aspects physiopathologiques	15
IV - Diagnostic	19
V - Traitement	21
VI - Conclusions	26

Bibliographie

